

专家论坛

妊娠哺乳相关骨质疏松

华中科技大学同济医学院附属同济医院 张淑君 余学锋*, 武汉 430030

关键词 骨密度; 骨质疏松; 妊娠

中图分类号 R681 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180401

妊娠哺乳相关骨质疏松是一种罕见疾病,常在妊娠晚期或产后早期出现腰背部或髋部的疼痛和骨折。一般会在产后尤其是停止哺乳后骨密度得到缓慢的改善。本文将对该病的临床特点、潜在病因及治疗方案进行综述。

妊娠哺乳相关骨质疏松(pregnancy and lactation associated osteoporosis, PLO)是一种罕见疾病,常在第一次妊娠的晚期(第三期)或产后早期(也可以直到产后 18 个月)出现腰背部或髋部的疼痛和骨折,以椎骨骨折常见,表现为身高变矮。其病因目前尚不清楚,亦无特别的治疗方法,一般会在产后尤其是停止哺乳后骨密度得到缓慢的改善^[1,2]。

临床特点

典型的 PLO 常常出现在首次妊娠的晚期,表现为背痛及身高变矮。但是,首发的症状也可以是髋关节疼痛和行动受限,严重者可出现股骨颈骨折。PLO 患者产后骨密度检测可见脊柱及髋关节部位骨密度明显减少。不论首发的症状是在脊柱还是髋部,这两个部位的症状在分娩后均能获得改善,说明这二者存在着一定的联系。值得注意的是髋关节的疼痛和骨质疏松也见于“一过性髋部骨质疏松(transient idiopathic osteoporosis, TIO)”,这与妊娠无关。但在 PLO 中,髋部和脊柱的骨质疏松均属于此综合征的一部分。Smith 等^[3]在对 24 例 PLO 患者长达 24 年的随访中发现:①症状出现在首次妊娠期(17 例),平均发病年龄 27 岁(21~36 岁);②18 例在妊娠晚期或者产后出现背痛、髋关节痛者 8 例;③患者的症状在产后会改善。

目前关于 PLO 的研究非常有限。需强调的是, PLO 患者的生化检查基本正常,可能仅存在钙磷代谢激素主要是 25 羟维生素 D 水平的改变。影像学检查主要是 MRI 和超声波,通过 MRI 可以与股骨头

无菌性坏死鉴别。在分娩后有必要检测骨密度,但一般缺乏妊娠前的骨密度数据,因此无法进行前后对比。PLO 患者桡骨的骨密度可以正常,但腰椎骨密度降低明显。组织学的检查,除了有小梁骨变薄、断裂外,并未见类骨质的增多(提示无矿化障碍)。

自首例 PLO 病例于 1955 年报道^[4]以来,到 2012 年为止大约报道了 120 例。由于在妊娠期不便于行侵入性或放射性检查,导致目前对该病知之甚少。鉴于缺乏妊娠前及妊娠期骨密度方面的数据,对于妊娠后期或分娩后发生的低骨量及骨质疏松的原因,常难以确定是由此前骨脆性增加导致骨结构破坏所致,还是妊娠本身导致了骨质丢失。

病因

PLO 可能是一种目前尚未被认识的特殊类型骨质疏松症,可能与遗传、妊娠和哺乳等多种因素有关。

PLO 的发生与遗传有关 有观察表明^[5], PLO 患者的后代会在青少年期出现低骨量,但是并不是每个小孩的骨量都降低。此外, Dunne 等^[6]研究发现, PLO 患者的母亲中骨折患病率也增高。该项研究对 PLO 组和对照组的母亲进行年龄、身高、体重及钙摄入量的配对,结果发现 PLO 组患者母亲发生骨折的比例明显高于对照组的母亲,但是,骨折发生率在其两组父亲之间没有差异。另外一项研究发现,在 5 例患者的 15 位一级亲属中骨密度测定表明 53% 的亲属存在有骨质疏松,而在 5 个家庭 20 位健康人群中骨质疏松的发生率为 15%^[7]。因此,在 PLO 患者中存在有遗传性的低峰骨量。妊娠和哺乳会造成骨矿代谢的异常,是该病发生的危险因素。

PLO 的发生可能与妊娠前所存在的骨质疏松或骨量减少有关,而妊娠或哺乳只是加重了骨量的减少 以上的推测是基于以下的假设:如果在妊娠之前就已经有骨的脆性增加(骨量减少),在妊娠后骨量就不能恢复,但如果是由于妊娠造成了骨质的丢

* 通信作者:余学锋, E-mail: xfyu188@163.com

失,则妊娠后骨量可以恢复到正常。有研究显示,患者脊柱和髌部的骨密度均降低,而在分娩后均有不同程度的恢复,但是有相当一部分患者的骨密度未达到正常^[8]。尽管此项研究表明在正常妊娠的个体中停止哺乳会改善骨量,但同时也发现在分娩后,人工喂养和哺乳(3~6个月)者骨密度的变化是类似的。这说明分娩后骨密度的变化并不完全是由于哺乳所致。这项研究表明:不论是以腰背痛还是以髌关节痛为起始症状的患者,都具有腰椎和髌关节骨密度下降;分娩后出现骨密度不能完全恢复正常,说明在妊娠前就可能存在有骨量减少;产后骨密度的改变与是否哺乳没有明显关联。

与妊娠期和哺乳期 PTHrP (PTH 相关蛋白) 水平的升高有关 PTHrP 也可能在 PLO 发病中发挥一定作用。PTHrP 的水平在哺乳期存在变化。研究发现在哺乳期的女性(110例)中,母乳喂养者 PTHrP 水平在 50% 的个体中可以检测到(>0.35 pmol/L),而在人工喂养者中仅有 $<6\%$ 的个体可以检测到;此外,该项研究发现 PTHrP 水平与泌乳素及骨密度呈负相关^[9]。据 Reid 等^[10]报道,31 岁的哺乳期妇女在第一次分娩后 1~2 个月出现椎体骨折,患者的血钙升高(2.99 mmol/L),尿钙的排出增加,而 PTH 和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 水平下降,PTHrP 水平升高。在停止哺乳后 2 周,血液指标均恢复正常,而 PTHrP 水平则缓慢下降。说明停止哺乳在该病患者中的重要性以及 PTHrP 可能的作用。

其他因素 Butscheidt 等^[11]最近对 7 例 PLO 患者进行基因分析,发现基因 LRP5、COL1A1 和 COL1A2 存在新突变与 PLO 相关,表明以前未被确认的单基因骨病在 PLO 中发挥重要作用。此外,有研究提示,低体重、吸烟及既往骨折史也可能是 PLO 发生的危险因素^[1]。孕期使用肝素、卧床休息或长期呕吐也会促进 PLO 的发生^[12,13]。

治 疗

目前尚无针对该病的特殊治疗方法,所用的方法主要包括降钙素、双磷酸盐及 PTH,但这主要是一些个案报道,还缺乏系统研究。但需要特别注意的是应避免过重的负荷造成骨折,特别是在分娩时;产后最好避免哺乳以减少母体钙的丢失。

补充钙剂、维生素 D 及断奶 Phillips 等^[8]报道 8 例 PLO 患者,通过断奶、补充钙剂和维生素 D 治疗,骨密度在 8~18 个月增加 6%,2~4 年增加 9.5%。断奶可以使丢失的骨量恢复 3%~8%。在

另一项研究中发现断奶、补充钙剂和维生素 D 治疗能使脊柱的 T 值增加 0.4,股骨颈的 T 值增加 0.1^[3]。

阿仑磷酸钠 (Alendronate) 治疗 研究报道,一名 36 岁女性,哺乳 5 月开始出现腰痛至医院就诊,检查发现 T12、L1、L2 有骨折,给予口服阿仑磷酸钠 70 mg/周、钙 600 mg/d,维生素 D 400 IU/d,治疗 12 个月后 L4 的骨密度增加了 17.5% (Z 值 -3.0),在股骨颈增加了 14.5% (Z 值 -2.1),全髌增加了 12.4% (Z 值 -1.9)^[14]。新西兰奥克兰大学研究人员回顾分析了既往 20 年间 11 例 PLO,发现在接受双磷酸盐治疗的患者,脊柱骨密度在 1 年内升高 17% ($n=4$, $P=0.006$),2 年增加 23% ($n=5$, $P=0.001$)。而在没有采用双磷酸盐治疗的患者,脊柱骨密度在 1 年内升高 2% ($n=4$, $P=0.6$),2 年增加 11% ($n=2$, $P=0.4$)。4 例患者随访 6 年(6~18 年),尽管在此期间大多数患者接受了某种治疗,但双磷酸盐治疗平均仅 3.5 年(2~5 年)。脊柱骨密度平均增加 20% ($n=3$, $P=0.10$)^[1]。

在早期接受双磷酸盐治疗的患者中,脊柱骨密度升高 23%,说明采用强效抗骨吸收治疗的效果要明显优于仅仅采取断奶以及加用维生素 D 和钙剂治疗方案的患者。但使用双磷酸盐存在潜在的问题^[14]:①由于大多数患者是在第一次妊娠时发病,患者有再次妊娠的可能,服用双磷酸盐是否会对以后的妊娠有影响尚不清楚;②双磷酸盐治疗在 PLO 患者及绝经前的女性中的长期效应并不完全清楚;③双磷酸盐只能抑制骨吸收不能刺激骨形成。

雷奈酸锶 (Strontium ranelate) Tanriover 等^[15]报道,23 岁白人女性在分娩双胞胎后 2 月出现背痛,在排除了其它可能的继发病因后诊断为 PLO。患者的骨密度明显下降。患者在前 4 个月采用补钙 1 000 mg/d,维生素 D 880 IU/d 及阿仑磷酸钠 70 mg/周治疗。之后停用阿仑磷酸钠改用雷奈酸锶 2.0/d,后者可以促进骨形成和抑制骨吸收。经过 21 个月的治疗腰椎骨密度增加 33%,股骨颈和全髌增加 7.4% 和 20.5%。在治疗期间因为月经稀少又加用了口服避孕药。34 个月随访时已无背痛,腰椎骨密度较基线增加 5.9%,Z 值由 -4.45 变为 -2.49。此项研究显示骨分解代谢和合成代谢的指标均升高,尿钙的排出增多。用药后上述指标均有改善。骨密度在前 21 个月改善明显,在 22~32 个月保持稳定。此外,Zarattini 等^[16]报道,合并椎体压缩性骨折的 PLO 患者在补充钙剂和维生素 D 基础上,

采用雷奈酸锶治疗,同样可以快速有效增加骨密度值。

特立帕肽(Teriparatide) 为 PTH 制剂。Lamproulou-Adamidou 等^[17]报道,40 岁的白人女性在产后几天出现腰背痛,在其后的 40 d 症状加重,每天服双氯芬酸钠 6 次,不能起床。检查发现有 6 个椎体骨折。该患者停止哺乳、服用钙(500 mg/d)、维生素 D 2200 IU/d,特立帕肽 20 μg/d。使用特立帕肽后疼痛很快减轻并停用双氯芬酸钠。1 个月后可以下床,80 天后可以工作。此后再无新骨折发生。实验室检查未见异常。13 个月后腰椎骨密度增加 24.4%,左右髋关节骨密度分别增加 9.9% 和 4.6%,左右股骨颈骨密度分别增加 12.6% 和 7.8%。另一研究报道^[18],3 例 PLO 患者在分娩第一个孩子后出现严重的腰背痛伴有多发性骨折。其中 2 例有家族史。在诊断 PLO 后停止哺乳,采用钙、维生素 D 及特立帕肽治疗 18 个月,腰椎骨密度增加 14.5%~25.0%(平均 19.5%),股骨颈增加 9.5%~16.7%(平均 13.1%)。最终这些患者的 Z 值接近正常。其中两位患者在生第二胎时没有出现任何并发症。Yun 等^[19]也报道了特立帕肽对 PLO 患者具有良好的疗效。

各种药物(双膦酸盐、雷奈酸锶和特立帕肽)在改善骨密度方面的效果是类似的,但都不能使骨密度完全恢复正常。在改善腰背痛的临床症状方面,特立帕肽效果更好。

预 后

总的说来,PLO 预后良好,症状在分娩后能迅速改善。若再次妊娠,大多数患者不会再次发病;即使发病,症状也较为轻微。虽然 PLO 患者的骨密度在产后能得到部分恢复,却并不能完全恢复正常。

总 结

PLO 这个病名在骨密度测量方法出现前就已经出现,故在诊断上并不能沿用 $T < -2.5$ 这个标准,在所有的这些患者中不论 T 值为何,以脊柱骨折最为常见。该病的发生可能与遗传、妊娠、哺乳、PTHrP 水平等多种因素有关。该病的治疗包括停止哺乳、补充钙和维生素 D,以及在此基础上采用抗骨质疏松的药物,这些药物包括双膦酸盐、雷奈酸锶和特立帕肽。此外,要注意避免过重的负荷造成骨折,特别是在用力分娩时。

参 考 文 献

- O'Sullivan SM, Grey AB, Singh R, Reid IR. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2006, 17: (7)1008-1012.
- Smith R, Phillips AJ. Osteoporosis during pregnancy and its management[J]. Scand J Rheumatol Suppl, 1998, 107: 66-67.
- Smith R, Athanasou NA, Ostlere SJ, et al. Pregnancy-associated osteoporosis[J]. QJM, 1995, 88: (12)865-878.
- Nordin BE, Roper A. Post-pregnancy osteoporosis: a syndrome [J]? Lancet, 1955, 268: (6861)431-434.
- Vujasinovic-Stupar N, Pejnovic N, Markovic L, et al. Pregnancy-associated spinal osteoporosis treated with bisphosphonates: long-term follow-up of maternal and infants outcome[J]. Rheumatol Int, 2012, 32 (3): 819-823.
- Dunne F, Walters B, Marshall T, et al. Pregnancy associated osteoporosis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1993, 39: (4)487-490.
- Peris P, Guanabens N, Monegal A, et al. Pregnancy associated osteoporosis: the familial effect[J]. Clin Exp Rheumatol, 2002, 20(5): 697-700.
- Phillips AJ, Ostlere SJ, Smith R. Pregnancy associated osteoporosis: does the skeleton recover[J]? Osteoporos Int, 2000, 11: (5)449-454.
- Sowers MF, Hollis BW, Shapiro B, et al. Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss [J]. JAMA 1996, 276(7): 549-554.
- Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, et al. Post-pregnancy osteoporosis associated with hypercalcaemia[J]. Clin Endocrinol (Oxf) 1992, 37(3): 298-303.
- Butscheidt S, Delsmann A, Rolvien T, et al. Mutational analysis uncovers monogenic bone disorders in women with pregnancy-associated osteoporosis: three novel mutations in LRP5, COL1A1, and COL1A2 [J]. Osteoporos Int, 2018, 29(7): 1643-1651.
- Hadji P, Boekhoff J, Hahn M, et al. Pregnancy-associated osteoporosis: a case-control study [J]. Osteoporos Int, 2017, 28(4): 1393-1399.
- Laroche M, Talibert M, Cormier C, et al. Pregnancy-related fractures: a retrospective study of a French cohort of 52 patients and review of the literature[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(11): 3135-3142.
- Choe EY, Song JE, Park KH, et al. Effect of teriparatide on pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures [J]. J Bone Miner Metab, 2012, 30(5): 596-601.
- Tanriover MD, Oz SG, Sozen T, et al. Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis with severe vertebral deformities: can strontium ranelate be a new alternative for the treatment[J]? Spine J, 2009, 9 (4): e20-e24.
- Zarattini G, Buffoli P, Isabelli G, et al. Pregnancy-associated osteoporosis with seven vertebral compression fractures, a case treated with strontium ranelate[J]. Clin Cases Miner Bone Metab, 2014, 11(2): 139-141.
- Lamproulou-Adamidou K, Trovas G, Stathopoulos IP, et al. Teriparatide treatment in a case of severe pregnancy -and lactation- associated osteoporosis[J]. Hormones (Athens), 2012, 11(4): 495-500.
- Polat SB, Evranos B, Aydin C, et al. Effective treatment of severe pregnancy and lactation-related osteoporosis with teriparatide: case report and review of the literature[J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31 (7): 522-525.
- Yun KY, Han SE, Kim SC, et al. Pregnancy-related osteoporosis and spinal fractures[J]. Obstet Gynecol Sci, 2017, 60(1): 133-137.

(2018-06-21 收稿)